



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBUPROFENE DOC 400 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di ibuprofene.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori muscolari e osteoarticolari, dolori mestruali. Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

Una compressa 2 - 3 volte al giorno.

Non superare la dose di 1200 mg (3 compresse) nelle 24 ore.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, o nel caso di peggioramento della sintomatologia, deve essere consultato il medico.

Se i sintomi persistono o peggiorano, o se il trattamento con IBUPROFENE DOC è richiesto per un periodo superiore a 3 giorni in caso di febbre e 5 giorni in caso di dolore, i pazienti adulti devono consultare il medico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IBUPROFENE DOC nei bambini al di sotto dei 12 anni non è stata ancora stabilita e pertanto IBUPROFENE DOC è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

Compromissione renale

Nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzione renale, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione renale deve essere monitorata. In presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

Compromissione epatica

Nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzionalità epatica, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione epatica deve essere monitorata. IBUPROFENE DOC è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Somministrazione orale.

Al fine di ottenere una più rapida insorgenza d'azione, la dose può essere assunta a stomaco vuoto. Nei pazienti con sensibilità gastrica si raccomanda di assumere IBUPROFENE DOC con il cibo.

Assumere IBUPROFENE DOC con un bicchiere di acqua. Per evitare fastidio orale ed irritazione della gola le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate, rotte o succhiate.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.

- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Ulcera peptica grave o in fase attiva.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ibuprofene non deve essere somministrato a pazienti con condizioni cliniche che comportino un aumento della tendenza al sanguinamento.
- Ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedi paragrafo 4.6).
- Grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).
- IBUPROFENE DOC è controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È necessaria cautela in pazienti affetti da alcune condizioni, che possono peggiorare:

- disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (per es. porfiria acuta intermittente);
- Lupus Eritematoso Sistemico e malattia del tessuto connettivo mista – aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8);
- direttamente dopo chirurgia maggiore;
- in pazienti che reagiscono in maniera allergica ad altre sostanze, poiché esiste per loro un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità anche con l'uso di IBUPROFENE DOC;
- in pazienti che soffrono di febbre da fieno, polipi nasali o patologie respiratorie ostruttive croniche poiché esiste per loro un aumento del rischio di reazioni allergiche. Queste possono manifestarsi come attacchi di asma (cosiddetta asma da analgesici), edema di Quincke od orticaria.

L'uso di IBUPROFENE DOC in concomitanza di altri FANS, inclusi inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come altri FANS, ibuprofene può mascherare segni di infezione.

Anziani

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. Per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di agenti gastroprotettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere sotto e il paragrafo "Interazioni").

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono IBUPROFENE DOC il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per esempio ≤ 1200 mg/die) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die).

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

Effetti dermatologici

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Il trattamento con IBUPROFENE DOC deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità, nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica.

In casi eccezionali, la varicella può essere all'origine di gravi complicazioni cutanee e infettive dei tessuti molli. Finora, il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di IBUPROFENE DOC in caso di varicella.

Effetti renali

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole.

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali.

In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti, con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Questo rischio può aumentare in caso di sforzo fisico associato a perdita di sali e disidratazione. Pertanto tale condizione deve essere evitata.

È stata riscontrata tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. La somministrazione di FANS in questi pazienti può comportare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale. Ciò può condurre velocemente a scompenso renale.

I pazienti più a rischio di queste reazioni sono quelli con funzionalità renale ridotta, scompenso cardiaco, disfunzioni epatiche, anziani e tutti quei pazienti che prendono diuretici e ACE inibitori. La sospensione della terapia con FANS solitamente viene seguita dal recupero dello stato di pretrattamento.

In caso di impiego prolungato sorvegliare la funzionalità renale, particolarmente in caso di lupus eritematoso diffuso.

Nei bambini e negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

Disturbi respiratori

IBUPROFENE DOC deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo. Lo stesso dicasi per quei soggetti che hanno manifestato broncospasmo dopo l'impiego di aspirina o altri FANS.

Reazioni di ipersensibilità

Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), poliposi nasale o precedenti episodi di angioedema (vedere sezioni 4.3 e 4.8).

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta. In tali pazienti è opportuno ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato.

Effetti ematologici

Ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e ha dato evidenza di prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani. Pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione o in terapia con anticoagulanti.

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene è stata osservata meningite asettica.

Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se questa situazione si manifesta

o si sospetta, si deve chiedere consiglio al medico e il trattamento deve essere interrotto. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci (MOH) deve essere sospettata in pazienti che hanno cefalea frequente o giornaliera nonostante (o a causa di) uso regolare di medicinali per la cefalea.

In seguito a consumo concomitante di alcol gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, specialmente quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale, possono aumentare durante l'uso di FANS.

Compromissione della fertilità

L'uso di IBUPROFENE DOC, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere anche paragrafo 4.6).

La somministrazione di IBUPROFENE DOC dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ibuprofene (come altri FANS) non deve essere usato in associazione con:

- **acido acetilsalicilico:** la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).. Questa interazione può ridurre l'effetto desiderato di protezione cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico. Pertanto l'ibuprofene deve essere usato solo con particolare cautela nei pazienti trattati con acido acetilsalicilico per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

- **altri FANS inclusi i salicilati > 100 mg/die:** queste sostanze possono far aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). È comunque opportuno non associare ibuprofene con altri FANS (vedere paragrafo 4.4).

Con ibuprofene devono essere evitate le seguenti associazioni:

- **anticoagulanti (dicumarolici):** i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). E' opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici. Gli studi sperimentali mostrano che ibuprofene rafforza gli effetti di warfarin sul tempo di sanguinamento. I FANS e i dicumarolici vengono metabolizzati dallo stesso enzima CYP2C9.

- **agenti antiaggreganti:** i FANS non devono essere associati ad agenti antiplastrinici come la ticlopidina a causa dell'inibizione additiva della funzione piastrinica (vedere sotto).

- **metotrexato:** i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurre la clearance con conseguente aumento del rischio di tossicità; di conseguenza, in caso di trattamento con metotrexato a dosi elevate si deve sempre evitare di prescrivere FANS (vedere sotto).

- **glicosidi cardiaci:** i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci.

- **inibitori della Cox-2:** l'uso concomitante con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, deve essere evitato per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

- **estratti vegetali:** Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento in associazione a FANS.

- **mifepristone:** a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS può teoricamente determinarsi una diminuzione nell'efficacia del medicinale. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS nel giorno di somministrazione delle prostaglandine non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

- **solfaniluree:** i FANS possono aumentare l'effetto delle solfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti in trattamento con solfaniluree che assumevano ibuprofene.

- **zidovudina:** aumento del rischio di tossicità ematica in caso di cosomministrazione con FANS. C'è evidenza di un aumento del rischio di ematrosi e di ematoma in pazienti emofilici affetti da HIV in contemporaneo trattamento con Zidovudina ed altri FANS.

Le seguenti associazioni con ibuprofene possono richiedere un aggiustamento della dose:

- **aminoglicosidi:** i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi.
- **litio:** la somministrazione contemporanea di litio e FANS provoca aumento dei livelli plasmatici di litio per ridotta eliminazione, con possibilità di raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia necessaria si deve monitorare la litiemia, allo scopo di adattare la posologia del litio durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.
- **diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:** i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.
 - in alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o anziani) la cosomministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono IBUPROFENE DOC in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.
 - i pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, periodicamente, da allora in poi.
- **betabloccanti:** i FANS contrastano l'effetto antipertensivo degli agenti che bloccano i beta-adrenorecettori.
- **inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4); Il meccanismo può essere legato ad una riduzione dell'uptake della serotonina nelle piastrine (vedere paragrafo 4.4).
- **ciclosporine:** si ritiene che la somministrazione concomitante con i FANS aumenti il rischio di nefrotossicità dovuta ad una ridotta sintesi di prostaciclina nel rene. Di conseguenza, in caso di trattamento di associazione, la funzione renale deve essere monitorata da vicino.
- **captopril:** studi sperimentali indicano che ibuprofene contrasta l'effetto di captopril sull'escrezione di sodio.
- **colestiramina:** la concomitante somministrazione di ibuprofene e colestiramina può ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene (25%) a livello del tratto gastrointestinale. Questi medicinali devono essere somministrati ad un intervallo di almeno 2 ore.
- **tiazidici, preparazioni tiazide-correlate e diuretici dell'ansa:** i FANS possono contrastare l'effetto diuretico di furosemide e bumetanide, probabilmente tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine. Possono inoltre contrastare l'effetto antipertensivo dei tiazidici.
- **tacrolimus:** si ritiene che la somministrazione concomitante con i FANS e tacrolimus sia in grado di aumentare il rischio di nefrotossicità dovuta ad una ridotta sintesi di prostaciclina nel rene. Di conseguenza, in caso di trattamento di associazione, la funzione renale deve essere monitorata da vicino.
- **metotrexato:** il rischio di una potenziale interazione tra un FANS e il metotrexato deve essere tenuto in considerazione anche in relazione ad un trattamento con metotrexato a basse dosi, in particolare nei pazienti con compromissione renale. Quando viene somministrato il trattamento di associazione, si deve monitorare la funzione renale. Si deve esercitare cautela quando sia il FANS che il metotrexato vengono somministrati nell'arco di 24 ore, poiché i livelli plasmatici di metotrexato possono aumentare, causando un aumento della tossicità (vedere sopra).
- **corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- **medicinali antiplastrinici:** aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere sopra).
- **antibiotici chinolonici:** dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con gli antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- **ritonavir:** è possibile un aumento della concentrazione dei FANS.
- **probenecid:** rallenta l'escrezione dei FANS, con possibile aumento delle loro concentrazioni plasmatiche.
- **inibitori del CYP2C9:** la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), si è osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene quando si somministrano concomitantemente forti inibitori del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrio/fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, IBUPROFENE DOC non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se IBUPROFENE DOC è usato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- Tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- Disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios; la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- Inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente IBUPROFENE DOC è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Nei pochi studi ad oggi disponibili, i FANS possono ritrovarsi nel latte materno in concentrazioni molto basse. I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

L'uso di Ibuprofene può compromettere la fertilità femminile tramite effetti sull'ovulazione e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In seguito all'assunzione di ibuprofene è possibile la comparsa di effetti indesiderati come capogiro, sonnolenza, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio quando si guida una macchina o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di IBUPROFENE DOC sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Molto raramente sono state osservate anche pancreatiti esofagiti e formazione di restringimenti intestinali.

Il paziente deve essere istruito a sospendere il medicinale e a recarsi dal medico immediatamente se si manifesta dolore grave all'addome superiore o melena o ematemesi.

Disturbi del sistema immunitario: in seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di a) reazione allergica non-specifica e anafilassi, b) reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea o c) diversi disturbi a carico della cute, comprendenti rash di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Molto raramente: gravi reazioni di ipersensibilità generale. I sintomi potrebbero essere: gonfiore del volto, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (angioedema o shock grave). Se si manifesta uno dei questi sintomi, cosa che può avvenire anche al primo utilizzo, è necessaria l'assistenza immediata di un medico.

Patologie cardiache e vascolari: in associazione a trattamento con FANS sono stati riportati edema, affaticamento, ipertensione e insufficienza cardiaca, vasculite.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica. I primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, grave esaurimento, sanguinamento e contusione inspiegabile. In questi casi si deve consigliare al paziente di interrompere immediatamente il medicinale, di evitare qualsiasi farmaco di automedicazione contenente analgesici o antipiretici e di consultare il medico. Nella terapia a lungo termine deve essere eseguita regolarmente la conta ematica. Molto raramente: pancitopenia.

Disturbi psichiatrici: insonnia, ansietà, depressione, stato confusionale, allucinazioni, reazioni psicotiche.

Patologie del sistema nervoso: mal di testa, parestesia, capogiro, sonnolenza, neurite ottica, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.

Infezioni e infestazioni: rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disordini autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico e connettivite mista) con sintomi di rigidità nucale, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4).

Se si manifestano segni di un'infezione o questa peggiora durante l'uso di IBUPROFENE DOC, si raccomanda al paziente di recarsi dal medico senza indugio. Devono essere svolti esami per verificare se ciò sia un'indicazione di una terapia antinfettiva/antibiotica.

Patologie dell'apparato respiratorio: broncospasmo, dispnea, apnea, asma.

Patologie dell'occhio: rari casi di alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: udito compromesso, tinnito, vertigine.

Patologie epatobiliari: funzione epatica alterata, insufficienza epatica, epatite e ittero, danno epatico, lesione epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzioni cutanee (rash), prurito, porpora, angioedema, reazioni bollose, incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), eritema multiforme, reazioni di fotosensibilità e alopecia. In casi eccezionali durante un'infezione di varicella possono verificarsi gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli (vedere anche "Infezioni e infestazioni").

Patologie renali e urinarie: danno della funzione renale e nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale.

Raramente possono anche verificarsi danni tissutali renali (necrosi papillare) e concentrazioni elevate di acido urico nel sangue.

Molto raramente: formazione di edemi, in particolare in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che possono essere accompagnati da insufficienza renale acuta. La funzione renale deve essere pertanto monitorata regolarmente.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: malessere, affaticamento e edema.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Negli adolescenti e negli adulti l'effetto di risposta alle dosi non è chiaramente definito nel sovradosaggio. L'emivita nel sovradosaggio è di 1,5 - 3 ore.

Tossicità

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza e molto raramente diarrea. È possibile anche emorragia gastrointestinale.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. In caso di avvelenamento più grave, si osserva tossicità nel sistema nervoso centrale, che si

manifesta come sonnolenza, ed occasionalmente eccitazione e disorientamento o coma. Occasionalmente i pazienti sviluppano convulsioni.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In caso di avvelenamento grave può verificarsi acidosi metabolica e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa dell'interferenza con le azioni di fattori circolatori di coagulazione. Nei pazienti asmatici è possibile l'esacerbazione dell'asma.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto, che includa il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dei segni vitali, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam o lorazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Somministrare broncodilatatori per l'asma.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei – derivati dell'acido propionico. Codice ATC: M01AE01.

Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico ed è 8-30 volte superiore a quella dell'acido acetilsalicilico.

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati dalla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale e rettale; assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli serici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rivelato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezza e un massimo di tre ore. L'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore.

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immodificato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati.

L'escrezione è rapida e i livelli serici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20% sotto forma di farmaco come tale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale.

Negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno dato rilevanza clinica del potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non è comparsa evidenza degli effetti carcinogeni dell'ibuprofene.

L'ibuprofene porta ad inibizione dell'ovulazione nei conigli, così come disturbo dell'impianto in varie specie animali (conigli, ratti, topi). Ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'ibuprofene passa attraverso la placenta; con dosi tossiche per la madre, è stato osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni (es. difetti del setto ventricolare). Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: derivato di cellulosa/poliossil 40 stearato, ipromellosa, titanio diossido, propilenglicole, macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PVC/Al.

Astuccio contenente 12 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PVC/Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister - A.I.C. n. 043109014.

- 12 compresse rivestite con film da 400 mg in blister- A.I.C. n. 043109040.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2015.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2017.